

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年2月1日 (01.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/07018 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/70, 47/12 (CHONO, Hideharu) [JP/JP]. 山口登志郎 (YAM-AGUCHI, Toshiro) [JP/JP]. 栗田尚数 (KURITA, Hisakazu) [JP/JP]. 立石哲郎 (TATEISHI, Tetsuro) [JP/JP]. 肥後成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04945
- (22) 国際出願日: 2000年7月25日 (25.07.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 村山みどり, 外(MURAYAMA, Midori et al.); 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿4丁目20番2号 恵比寿ガーデンテラス貳番館709 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/212921 1999年7月27日 (27.07.1999) JP (81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, US, VN.
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga (JP). (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 長野英治

(54) Title: PATCHES FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: 外用貼付剤

(57) Abstract: Patches for external use containing as essential ingredients a basic drug, an organic acid and an organic acid salt. The basic drug is preferably an acid addition salt of a basic drug. The organic acid is preferably a C₂₋₇ carboxylic acid and still preferably at least a member selected from the group consisting of acetic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, malic acid, benzoic acid and salicylic acid. The organic acid salt is preferably a metal salt of a carboxylic acid, still preferably sodium acetate.

(57) 要約:

塩基性薬物、有機酸および有機酸塩を必須成分として配合する外用貼付剤が開示されている。塩基性薬物は、塩基性薬物の酸付加塩であることが好ましい。前記有機酸は、炭素数2～7のカルボン酸であることが好ましく、酢酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸およびサリチル酸からなる群から選ばれる少なくとも1種であることがさらに好ましい。有機酸塩は、カルボン酸の金属塩であることが好ましく、酢酸ナトリウムであることがさらに好ましい。

明 細 書

外 用 貼 付 剤

技術分野

- 5 本発明は、外用貼付剤に関する。本発明は、特に、塩基性薬物、有機酸および有機酸塩を含有し、経皮吸収性と安定性に優れた外用貼付剤に関する。

背景技術

- 10 従来より、薬物の投与方法として、経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈内投与等、種々の方法が知られているが、経口投与が最も広く採用されている。しかし、経口投与には、薬物を吸収した後、肝臓での初回通過効果を受けやすいことや、投与後一時的に必要以上の血中濃度が認められる等の欠点を有している。また、経口投与においては、胃腸管障
- 15 害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。さらに、近年の高齢化社会において、嚥下力の低下した患者が増加していることを考慮すると、より服用しやすい製剤が臨床上望まれている。従って、このような経口投与における欠点を解消し、より安全にしかも持続的に患者が服用しやすい製剤として、外用貼付剤の開発が積極的に進められ、製
- 20 品も上市されている。

- しかしながら、多くの薬物は経皮吸収性が低いため、外用貼付剤の開発が困難であり、外用貼付剤はその目的を未だ十分に達成し得ていない。すなわち、正常皮膚は本来、異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有しているため、通常の外用貼付剤に用いられる基剤では、薬物が十分
- 25 に経皮吸収されないことが多い。

そのため、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性を高める工夫が求められており、いわゆる経皮吸収促進剤の基剤への配合が一般的に試み

られている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤として、ジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等を組み合わせた例（米国特許第3,472,931号公報）や、2-ピロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組み合わせた例（米国特許第4,017,641号公報）、また、低級アルコールと炭素数7～20のアルコール、炭素数5～30の脂肪酸炭化水素、炭素数19～26の脂肪酸カルボン酸のアルコールエステル、炭素数10～24のモノまたはジエーテル、炭素数11～15のケトンと水を組み合わせた例（特開昭61-249934号公報）等がすでに提案されている。しかしながら、これら従来の吸収促進剤および吸収促進組成物は皮膚に対する安全性が十分ではない。また、塩基性薬物を酸付加塩の形態で含有した外用貼付剤においてはその効果はほとんど期待できなかった。

また、外用貼付剤として、薬物と有機酸を組み合わせる手法も報告されている。例えば、天然ゴム系粘着剤に、吉草酸ベタメタゾンと有機酸を組み合わせたテープ製剤の例（特開昭56-61312号公報）、アクリル系粘着剤に非ステロイド系消炎鎮痛剤と有機酸を組み合わせたテープ製剤の例（特開昭62-126119号公報）、また、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体ポリマーに、薬効成分としてサリチル酸メチル、乳化剤、有機酸、可塑剤、粘着付与樹脂および水を組み合わせたパップ型製剤の例（特開昭63-159315号公報）等がすでに提案されている。しかしながら、これらの公報において有機酸塩は使用されておらず、また有機酸の使用目的は、安定性の改善、溶解性の改善およびpH調整剤であり、経皮吸収性の向上を目的としたものではない。さらに、これらの公報における薬物は酸性または中性であるため、本発明のように、イオン対の形成を介して塩基性薬物の皮膚透過性及び安定性を向上させるために、有機酸を用いるものでもない。

また、塩基性の生理活性物質の皮膚透過性を向上させる手法も試みられている。例えば、アクリル系粘着剤に、クエン酸と塩酸イソプレテレンールを組み合わせたテープ製剤の例（特開昭63-79820号公報）、アクリル系粘着剤に有機酸とピンボセチンを組み合わせたテープ製剤の例（特開平5-25039号公報）等が報告されている。しかしながら、これらの製剤には、剥離時の刺激性の問題があり、薬物の放出量が治療に十分な効果をもたらすに至っていない。

また、経皮投与製剤として、薬物と有機酸を組み合わせた手法も報告されている。例えば、非ステロイド系の消炎鎮痛剤の塩に、有機酸およびグリコールを含有したもの（特開昭62-181226号公報）、アルカリ金属の塩形態を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤および遊離状態の非ステロイド消炎鎮痛剤より強酸性の有機酸を含有する貼付剤（特公平7-47535号公報）がある。しかしながら、これらの提案は、酸性薬物に関するもので、塩基性薬物に関するものではない。また、塩基性薬物またはその塩、炭素原子数2～5のアルコール炭素原子数2～5の有機酸および炭素原子数16～20のカルボン酸エステルの組み合わせの例があるものの、有機酸塩の使用に関する記載はない。

さらに、WO 96/16642には塩型の塩基性薬物に有機酸塩を含有させた貼付製剤の技術が開示されているが、有機酸と有機酸塩を組み合わせることによって薬物の皮膚透過性を向上させ、粘着物性や性状等の外用貼付剤の物理的安定性を高めることについては開示がない。

すなわち、塩基性薬物を酸付加塩の形態で外用貼付剤に含有させ、優れた安定性を有し、かつ期待する薬物の経皮吸収を得ることができる外用貼付剤は、未だ見出されていない。

発明の開示

本発明は上述した従来技術の課題を解決し、薬物の経皮吸収性が高く

、しかも安定性に優れた、塩基性薬物含有の外用貼付剤を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、鋭意研究を重ねた結果、塩基性薬物を酸付加塩型で含有する外用貼付剤に、特定量の有機酸と有機酸塩を含有させると、有機酸塩を単独で用いる場合より安定にイオン対を形成し、外用貼付剤中に皮膚透過性に優れた準安定状態が安定して保持されることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、塩基性薬物、有機酸および有機酸塩を必須成分として含有することを特徴とする外用貼付剤である。

10

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳しく説明する。

本発明の外用貼付剤は、粘着層を含むものであることが望ましく、その他、例えば、粘着層を支持する支持体層、粘着層上に設けられる離型紙層を有するものであることができる。本発明の外用貼付剤において、塩基性薬物、有機酸および有機酸塩は上記粘着層中に含有されることが好ましい。

本発明の外用貼付剤の粘着層において使用される塩基性薬物としては、塩基性薬物の酸付加塩であることが望ましい。塩基性薬物の酸付加塩としては、特に限定はないが、例えば、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール等）、抗片頭痛剤（酒石酸エルゴタミン、メシル酸エルゴタミン等）興奮・覚醒剤（塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等）、精神神経用剤（塩酸クロルプロマジン、塩酸イミプラミン等）、局所麻酔剤（塩酸リドカイン、塩酸プロカイン等）、泌尿器官用剤（塩酸オキシブチニン等）、骨格筋弛緩剤（塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸プリジノール等）、自律神経用剤（塩化カル

20
25

プロニウム、臭化ネオスチグミン等)、抗パーキンソン剤(メシル酸ペ
ルゴリド、メシル酸ブロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩
酸アマンタジン等)、抗ヒスタミン剤(フマル酸クレマスチン、タンニ
ン酸ジフェンヒドラミン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、塩
5 酸プロカテロール等)、強心剤(塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等
)、冠血管拡張剤(塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル等)、末梢血管
拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、循環器官用剤(
塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベニジピン、塩酸エホニジ
ピン、フマル酸ビソプロロール、マレイン酸チモロール、塩酸ジルチア
10 ゼム、酒石酸メトプロロール等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール
、塩酸アルプレノロール等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン
、塩酸アゼラスチン等)、鎮量剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェ
ニドール等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤(塩酸オンダンセトロン、
塩酸グラニセトロン等)、麻薬系の鎮痛剤(塩酸モルヒネ、クエン酸フ
15 エンタニル等)が挙げられる。

これらの塩基性薬物は、1種類を単独で用いても2種類以上を組み合
わせて用いてもよく、無機塩または有機塩のいずれの形態の薬物であつ
てもよい。また、これらの塩基性薬物の配合量は、外用貼付剤としての
十分な透過量および粘着物性等への影響を考慮して、粘着層の組成全体
20 の質量に基づいて、0.1~20質量%とすることが好ましい。この配合
量が0.1質量%未満となると、十分な薬効が得られず、20質量%を超
えると、貼付剤としての物性が劣ったものとなる。

本発明の外用貼付剤の粘着層中において使用される有機酸は、特に限
定されないが、炭素数2~7のカルボン酸が好ましい。炭素数2~7の
25 有機酸としては、脂肪族(モノ、ジ、トリ)カルボン酸(例えば、酢酸
、プロピオン酸、イソ酪酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸
、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等)、芳香族カルボン酸(例えば、サリ

チル酸、安息香酸等)等が挙げられる。これらの中でも、特に酢酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、サリチル酸が好ましい。

これらの有機酸は、1種類を単独で用いても2種類以上を組み合わせ
て用いてもよい。また、これらの有機酸の配合量は、外用貼付剤として
5 の安定性および皮膚への刺激性を考慮すると、粘着剤層の組成全体の質
量に基づいて、0.01～20質量%であることが好ましく、さらに好ま
しくは0.1～15質量%であり、特に好ましくは0.1～10質量%で
ある。有機酸の粘着層における配合量が、0.1質量%未満となると、安
定性が劣ったものとなり、20質量%を超えると、皮膚刺激が生じる。

10 また、塩基性薬物の酸付加塩と有機酸の配合比は、5:1～1:5（
当量比）とすることが好ましい。この塩基性薬物の酸付加塩と有機酸の
配合比が5:1～1:5の範囲外となると、安定性が劣ったものとなっ
たり、皮膚透過性が劣ったものとなる。

本発明の外用貼付剤の粘着層中において使用される有機酸塩は、特に
15 限定されないが、例えば、脂肪族（モノ、ジ、トリ）カルボン酸（例え
ば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、カプリル酸、乳酸、
マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等）、芳香族カ
ルボン酸（例えば、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチ
ル酸等）、アルキルスルホン酸（例えば、エタンスルホン酸、プロピル
20 スルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテル
スルホン酸等）、アルキルスルホン酸誘導体（例えば、N-2-ヒドロ
キシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸（以下、「HEP
ES」と略記する）等）、コール酸誘導体（例えば、デヒドロコール酸
等）の各水溶性無機塩類を挙げることができる。これらの中でも、カル
25 ボン酸の金属塩が好ましく、特に酢酸ナトリウムが好ましい。また、こ
れらの有機酸塩は無水物であっても水和物であってもよいが、疎水性の
粘着層中に用いられる場合には無水物であることが好ましい。

これらの有機酸塩は、1種類を単独で用いても2種類以上を組み合わせ
て用いてもよい。また、これらの有機酸塩の配合量は、外用貼付剤と
しての十分な透過量および皮膚への刺激性を考慮すると、粘着層の組成
全体の質量に基づいて、0.01～20質量%とすることが好ましく、さ
5 らに好ましくは、0.1～15質量%、特に好ましくは0.1～10質量
%である。有機酸塩の配合量が、0.01質量%未満となると、皮膚透過
性が劣ったものとなり、20質量%を超えると、皮膚刺激が生じる。

また、塩基性薬物の酸付加塩と有機酸塩の配合比は5：1～1：5（
当量比）であることが好ましい。この塩基性薬物の酸付加塩と有機酸塩
10 の配合比が5：1～1：5の範囲外となると、皮膚透過性が劣ったもの
となったり、物性が劣ったものとなる。

さらに、有機酸と有機酸塩の配合比は、3：1～1：20（当量比）
とすることが好ましく、さらに好ましくは2：1～1：15（当量比）
であり、特に好ましくは1：1～1：10（当量比）である。この有機
15 酸と有機酸塩の配合比が3：1～1：20の範囲外となると、皮膚透過
性が劣ったものとなったり、安定性が劣ったものとなる。

本発明の外用貼付剤の粘着層は、上記した必須成分としての塩基性薬
物、有機酸および有機酸塩の他、吸収促進剤、可塑剤、脂溶性の疎水性
高分子、粘着付与樹脂、および必要に応じて、その他の添加剤等を含む
20 ことができる。

吸収促進剤としては、皮膚での吸収促進作用が知られている化合物で
あればいずれのものも用いることができ、例えば、炭素鎖数6～20の
脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル類、芳香族
系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエー
25 ル（以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、環状、直鎖状分枝状のい
ずれでもよい）、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペ
ン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン（Azone）、エイ

ゾン（Azone）誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類（Span系）ポリソルベート系（Tween系）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系（HCO系）、ショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

- 5 上記吸収促進剤の好ましい例としては、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、l-メントール、ボルネオール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、dl-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60、ピロチオデカンが挙げられ、特に好ましい例としてラウリルアルコール、l-メントール、プロピレングリコール、ピロチオデカンが挙げられる。
- 10
15
20

これらの吸収促進剤は1種類を単独で用いても、2種類以上を組み合わせて用いてもよい。また、吸収促進剤の配合量は、外用貼付剤としての十分な透過性および発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の質量に基づいて、0.01～20質量%とすることが好ましく、さらに好ましくは0.05～10質量%であり、特に好ましくは0.1～5質量%の量である。

25

本発明の外用貼付剤の粘着層に用いることができる可塑剤としては、

石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、シリコンオイル、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン、セバシン酸ジエチル等が挙げられる。これらの中でも、特に流動パラフィン、液状ポリブテン、サリチル酸グリコール、クロタミトンが好ましい。

これらの可塑剤は1種類を単独で用いても、2種類以上を組み合わせで用いてもよい。また、可塑剤の粘着層の組成全体に基づく配合量は、十分な透過性および貼付製剤としての十分な凝集力の維持を考慮して、合計で10～70質量%とすることが好ましく、さらに好ましくは10～60質量%であり、特に好ましくは10～50質量%である。

本発明の外用貼付剤の粘着層に用いることができる脂溶性の疎水性高分子としては、スチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体（以下、「S I S」と略記する。）、イソプレンゴム、ポリイソブチレン（以下、「P I B」と略記する。）、スチレンーブタジエーンーすチレンブロック共重合体（以下、「S B S」と略記する。）、スチレンーブタジエーンゴム（以下、「S B R」と略記する。）、アクリル系ポリマー（2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレートおよびアクリル酸からなる群から選ばれる少なくとも2種の共重合体）を挙げることができる。これらの中でも特に、S I S、P I B、これら2種のブレンドおよびアクリル系ポリマーが好ましい。

これらの疎水性高分子は1種類を単独で用いても、2種類以上を組み合わせ用いてもよい。また、疎水性高分子の粘着層の組成全体の質量に基づく配合量は、粘着剤層の形成および十分な透過性を考慮して、S I S、P I B等の場合は、10～60質量%が好ましく、さらに好ましくは15～50質量%であり、特に好ましくは18～40質量%の量である。同様にアクリル系ポリマーの場合は、10～98質量%が好ましく、さらに好ましくは20～98質量%であり、特に好ましくは30～98質量%である。

本発明の外用貼付剤の粘着層において用いることができる粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体（例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリストールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂、マレイン酸レジン等が挙げられる。これらの中でも特に、水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましい。

これらの粘着付与樹脂は、1種類を単独で用いても2種類以上を組み合わせ用いてもよい。また、粘着付与樹脂の粘着層の組成全体に基づく配合量は、貼付剤としての十分な粘着力および剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、10～70質量%とすることが好ましく、さらに好ましくは15～60質量%であり、特に好ましくは20～50質量%である。

また、本発明の外用貼付剤の粘着層には、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤等の添加剤を用いることができる。

抗酸化剤としては、トコフェロールおよびこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒド

ロキシアニソール等を用いることができる。

充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等
5 を用いることができる。

架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤を用いることができる。

10 防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等を用いることができる。

紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等を用いること
15 ができる。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤等の添加剤の配合量は、本発明の外用貼付剤の粘着層の組成全体の質量に基づいて、合計で、10質量%以下とすることが好ましく、さらに好ましくは5質量%以下であり、特に好ましくは2質量%以下である。

20 このような組成を有する本発明の外用貼付剤の製造方法は限定されず、いずれの方法によっても製造することができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙または支持体に塗工後、支持体または離型紙と張り合わせて本外用貼付剤を得ることができる。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離
25 型紙または支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体または離型紙と張り合わせて本外用貼付剤を得ることができる。

本発明の外用貼付剤は水を含有しない非水系外用貼付剤であることが

好ましい。

なお、本発明の外用貼付剤は、上記のような塩基性薬物、有機酸塩および有機酸を含むものであれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。

- 5 粘着層を支持するために設けることができる支持体層は、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いて形成することができる。支持体としては、例えば布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、またはそれらの複合素材から選択して用いることができる。

- 10 また粘着層上に設けることができる離型紙層は、例えば、粘着層との接触面にシリコーン処理されたポリエチレンテレフタレート、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等のフィルム、または上質紙等とポリオレフィンとのラミネートフィルム等から選択して用いることができる。

実施例

- 以下、実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明する。尚、実施例、比較例および試験例において、「%」は、全て「質量%」を意味するものとする。

(実施例 1)

酢酸ナトリウム	1.0%
酒石酸	0.5%
アクリル系粘着ポリマー	93.5%

- 25 (PE-300:日本カーバイド社製)

イソシアネート系架橋剤	1.0%
-------------	------

(CK-100:日本カーバイド社製)

ピロチオデカン	2.0%
塩酸チザニジン	2.0%

全量	100.0%
----	--------

- 5 これらの組成中、酒石酸、酢酸ナトリウム、ピロチオデカンおよび塩酸チザニジンを酢酸エチルに加え、室温で攪拌、溶解した後、アクリル系粘着ポリマー酢酸エチル溶液およびイソシアネート系架橋剤を添加して攪拌し、ポリエチレンテレフタレートフィルム（PET：30 μ m）上に伸展し、90℃で15分間熱架橋し、50 μ mの粘着層を得て、次
- 10 いで本発明の外用貼付剤を得た。

（実施例2）

酢酸ナトリウム	9.0%
乳酸	2.0%
流動パラフィン	14.0%
15 ロジン系粘着付与剤	29.0%

（KE-311：荒川化学工業社製）

P I B	13.0%
S I S	18.0%
塩酸オキシブチニン	15.0%

20 -----

全量	100.0%
----	--------

- これらの組成中、酢酸ナトリウム、乳酸、塩酸オキシブチニン以外の成分をトルエンに溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム（30 μ m）上に粘着層が50 μ m
- 25 となるように伸展し、本発明の外用貼付剤を得た。

（実施例3）

酢酸ナトリウム	9.0%
---------	------

クエン酸	2.5%
流動パラフィン	10.5%
ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	32.0%

(アルコンP-100：荒川化学工業社製)

5	P I B	13.0%
	S I S	18.0%
	塩酸オキシブチニン	15.0%

全量	100.0%
----	--------

- 10 これらの組成中、酢酸ナトリウム、クエン酸および塩酸オキシブチニン以外の成分をトルエンに溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム(30 μ m)上に粘着層が50 μ mとなるように伸展し、本発明の外用貼付剤を得た。

(実施例4)

15	酢酸ナトリウム	1.0%
	リンゴ酸	0.3%
	流動パラフィン	27.4%
	ロジン系粘着付与剤	27.5%

(KE-311：荒川化学工業社製)

20	P I B	12.0%
	S I S	22.3%
	ピロチオデカン	3.0%
	クロタミトン	5.0%
	B H T	0.5%
25	塩酸チザニジン	1.0%

全量	100.0%
----	--------

これらの組成中、酢酸ナトリウム、リンゴ酸、塩酸チザニジン以外の成分をシクロヘキサンに溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム（30 μ m）上に粘着層が50 μ mとなるように伸展し、本発明の外用貼付剤を得た。

5 (实施例 5)

酢酸ナトリウム	1 . 0 %
安息香酸	0 . 3 %
流動パラフィン	2 7 . 4 %
ロジン系粘着付与剤	2 7 . 5 %

10 (K E - 3 1 1 : 荒川化学工業社製)

P I B	1 2 . 0 %
S I S	2 2 . 3 %
ピロチオデカン	3 . 0 %
クロタミトン	5 . 0 %

15 B H T

塩酸チザニジン 1.0%

全量

100.0%

これらの組成中、酢酸ナトリウム、安息香酸、塩酸チザニジン以外の成分をシクロヘキサンに溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム（30 μ m）上に粘着層が50 μ mとなるように伸展し、本発明の外用貼付剤を得た。

(实施例 6)

酢酸ナトリウム	1.0%
サリチル酸	0.3%
流動パラフィン	27.4%
ロジン系粘着付与剤	27.5%

(KE-311 : 荒川化学工業社製)

P I B	1 2 . 0 %
S I S	2 2 . 3 %
ピロチオデカン	3 . 0 %
5 クロタミトン	5 . 0 %
B H T	0 . 5 %
塩酸チザニジン	1 . 0 %

全量	1 0 0 . 0 %

- 10 これらの組成中、酢酸ナトリウム、サリチル酸、塩酸チザニジン以外の成分をシクロヘキサンに溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム ($30\mu\text{m}$) 上に粘着層が $50\mu\text{m}$ となるように伸展し、本発明の外用貼付剤を得た。

(比較例 1 ~ 6)

- 15 比較例 1 ~ 6 はそれぞれ、実施例 1 ~ 6 の各実施例に対応して行い、実施例 1 ~ 6 において用いられた酢酸ナトリウムを配合しないこと以外は、それぞれ実施例 1 ~ 6 と同様にして外用貼付剤を得た。

(比較例 7 ~ 9)

- 20 比較例 7 ~ 9 はそれぞれ、実施例 1 ~ 3 の各実施例に対応して行い、実施例 1 ~ 3 において用いられた有機酸を配合しないこと以外は、それぞれ実施例 1 ~ 3 と同様にして外用貼付剤を得た。

(比較例 10)

比較例 10 は、実施例 4 に対応しており、実施例 4 において用いられた有機酸を配合しないこと以外は同様にして、外用貼付剤を得た。

- 25 (試験例 1 : *In vitro* 経皮吸収性試験)

ヘアレスマウス (6 ~ 9 週齢) の背部皮膚を摘出した後、真皮側の脂肪を注意深く取り除き、真皮側がレセプター相となるように、フロース

- ルーセルに装着した。尚、フロールーセルには 37℃の水をレセプター相の外周部に循環させた。この摘出皮膚の角質層側に実施例 1～6 および比較例 1～10 の各貼付剤（製剤の適用面積は 5 cm²）を貼付し、レセプター相である生理食塩水を 1 時間当たり約 5 ml で流した。2 時間
- 5 毎に 24 時間までサンプリングを行い、流出するレセプター相の流量を正確に測定した。その後、高速液体クロマトグラフ法によりレセプター相の薬物濃度を測定し、累積透過量 [Q] を下記式に従い算出した。

累積透過量 [Q] (μg/cm²)

= [薬物濃度(μg/ml) × 流量 (ml)] / 製剤の適用面積(cm²)

- 10 皮膚透過速度 [flux] は、単位時間当たりの透過量の変化量として定義され、時間 t により

$$flux (\mu g/cm^2/hr) = \Delta Q (\mu g/cm^2) / \Delta t (hr)$$

と表される。Flux 値が大きい製剤は、経皮吸収性に優れたものと認められる。結果を表 1 に示す。

- 15 (試験例 2 : 製剤安定性試験)

- 実施例 1～6 および比較例 1～10 で得られた各外用貼付剤を、25℃の条件下で 3 ヶ月保存した後、肉眼で観察し、結晶形成の有無を調べた。経時的に結晶が形成すると、貼付剤の品質の可否判断である外観の性状が変化するので、医薬品として安定なものとは認められない。また
- 20 、結晶が形成すると、放出特性および粘着物性が変化するため、不安定な製剤と判断した。結果を表 1 に示す。

・経皮吸収性と製剤安定性の総合評価

- 実施例 1～6 および比較例 1～10 について、上記試験例 1～2 の結果を鑑みて、経皮吸収性と安定性のどちらも良好なものを○、どちらか一方のみが良好なものといずれも良好でないものを×とした。結果を表
- 25 1 に示す。

表 1

	経皮吸収性 (皮膚透過速度[flux]) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	製剤の物理的安定性 (結晶形成の有無)	経皮吸収性と製剤 安定性の総合評価
実施例 1	3. 8	結晶形成無し	○
2	23. 0	結晶形成無し	○
3	27. 0	結晶形成無し	○
4	4. 7	結晶形成無し	○
5	5. 4	結晶形成無し	○
6	4. 0	結晶形成無し	○
比較例 1	0. 2	結晶形成無し	×
2	1. 0	結晶形成無し	×
3	0. 9	結晶形成無し	×
4	0. 2	結晶形成無し	×
5	0. 2	結晶形成無し	×
6	0. 1	結晶形成無し	×
7	3. 2	結晶形成有り	×
8	19. 1	結晶形成有り	×
9	22. 1	結晶形成有り	×
10	3. 8	結晶形成有り	×

表 1 に示される結果から明らかなように、塩基性薬物と有機酸と有機酸塩を組み合わせ用いた実施例 1 ～ 6 の外用貼付剤は、経皮吸収性および安定性がともに優れたものであった。これに対して、塩基性薬物と有機酸のみを組み合わせ用いた比較例 1 ～ 6 の外用貼付剤は、安定性は良好であったものの、経皮吸収性は著しく劣っていた。さらに、塩基

性薬物と有機酸塩のみを組み合わせ用いた比較例 7 ～ 10 の外用貼付剤は、経皮吸収性は良好であったものの、安定性が著しく劣っていた。

産業上の利用可能性

- 本発明によれば、薬物の経皮吸収性が高く、しかも安定性に優れた塩
- 5 基性薬物含有の外用貼付剤が提供される。

請 求 の 範 囲

1. 塩基性薬物、有機酸および有機酸塩を必須成分として含有することを特徴とする外用貼付剤。
- 5 2. 塩基性薬物が、塩基性薬物の酸付加塩であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。
3. 有機酸が、炭素数2～7のカルボン酸であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。
4. 有機酸が、酢酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸
10 およびサリチル酸からなる群から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求の範囲第1または3項に記載の外用貼付剤。
5. 有機酸塩が、カルボン酸の金属塩であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。
6. 有機酸塩が、酢酸ナトリウムであることを特徴とする請求の範囲
15 第1または5項に記載の外用貼付剤。
7. 粘着層の組成全体の質量に基づいて、塩基性薬物0.1～20質量%、有機酸0.01～20質量%および有機酸塩0.01～20質量%を含有することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。
8. 塩基性薬物の酸付加塩と有機酸塩の配合比が、5：1～1：5（
20 当量比）であることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の外用貼付剤。
9. 塩基性薬物の酸付加塩と有機酸の配合比が、5：1～1：5（当量比）であることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の外用貼付剤。
10. 有機酸と有機酸塩の配合比が、3：1～1：20（当量比）で
あることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。
- 25 11. 塩基性薬物の酸付加塩が、催眠・鎮静剤、解熱消炎鎮痛剤、抗片頭痛剤、興奮・覚醒剤、精神神経用剤、局所麻酔剤、泌尿器官用剤、

- 骨格筋弛緩剤、自律神経用剤、抗パーキンソン剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、強心剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、循環器官用剤、不整脈用剤、抗アレルギー剤、鎮暈剤、セロトニン受容体拮抗制吐剤および麻薬系の鎮痛剤からなる群から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の外用貼付剤。
- 5 12. 塩基性薬物、有機酸および有機酸塩を必須成分として得られることを特徴とする外用貼付剤。
13. 塩基性薬物が、塩基性薬物の酸付加塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の外用貼付剤。
- 10 14. 有機酸が、炭素数2～7のカルボン酸であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の外用貼付剤。
- 15 15. 有機酸塩が、カルボン酸の金属塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の外用貼付剤。
16. 粘着層の組成全体の質量に基づいて、塩基性薬物0.1～20質量%、有機酸0.01～20質量%および有機酸塩0.01～20質量%を用いて得られることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の外用貼付剤。
- 20 17. 塩基性薬物の酸付加塩と有機酸塩の配合比を、5：1～1：5（当量比）として得られることを特徴とする請求の範囲第13項に記載の外用貼付剤。
18. 塩基性薬物の酸付加塩と有機酸の配合比を、5：1～1：5（当量比）として得られることを特徴とする請求の範囲第13項に記載の外用貼付剤。
- 25 19. 有機酸と有機酸塩の配合比を、3：1～1：20（当量比）として得られることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の外用貼付剤。
20. 塩基性薬物の酸付加塩が、催眠・鎮静剤、解熱消炎鎮痛剤、抗

- 片頭痛剤、興奮・覚醒剤、精神神経用剤、局所麻酔剤、泌尿器官用剤、骨格筋弛緩剤、自律神経用剤、抗パーキンソン剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、強心剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、循環器官用剤、不整脈用剤、抗アレルギー剤、鎮暈剤、セロトニン受容体拮抗制吐剤および麻薬系の鎮痛剤からなる群から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求の範囲第13項に記載の外用貼付剤。
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K9/70, A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K9/70, A61K47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/16642, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 06 June, 1996 (06.06.96) & JP, 8-157365, A & US, 5866157, A	1-20
A	EP, 189861, A (Showa Denko K.K.), 06 August, 1986 (06.08.86) & JP, 61-254532, A	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 October, 2000 (13.10.00)


Date of mailing of the international search report
31 October, 2000 (31.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K9/70, A61K47/12		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K9/70, A61K47/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/16642, A1 (久光製薬株式会社) 6. 6月. 1996 (06. 06. 96) & JP, 8-157365, A & US, 5866157, A	1-20
A	EP, 189861, A (昭和電工株式会社) 6. 8月. 1986 (06. 08. 86) & JP, 61-254532, A	1-20
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 13. 10. 00	国際調査報告の発送日 31.10.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一	 4P 9840 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.